

任亚坤,王欣佩,杨星九,等. 抑郁与肿瘤共病机制及动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(9): 1393-1402.

REN Y K, WANG X P, YANG X J, et al. Research progress on mechanisms and animal models of comorbid depression and tumors [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(9): 1393-1402.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.09.014

抑郁与肿瘤共病机制及动物模型研究进展

任亚坤,王欣佩,杨星九,李梦媛,高苒*

(呼吸和共病全国重点实验室,国家人类疾病动物模型资源库,国家动物模型技术创新中心,
国家卫生健康委员会比较医学重点实验室,中国医学科学院医学实验动物研究所
北京协和医学院比较医学中心,北京 100021)

【摘要】 抑郁与肿瘤共病是当前全球公共卫生领域面临的重大挑战,严重影响患者的生存质量和临床预后。本文系统回顾了抑郁与肿瘤共病的流行病学特征、临床危害及当前研究面临的主要挑战,重点分析了抑郁通过神经内分泌-免疫调控网络对肿瘤发生发展的促进作用及其对免疫功能的抑制作用,详细阐述抑郁相关神经递质(如血清素、去甲肾上腺素)和应激激素(如皮质醇)在肿瘤微环境中的动态变化及其相互作用机制,深入揭示了抑郁通过激活 HPA 轴和交感神经系统,调控肿瘤免疫逃逸、转移和血管生成等恶性生物学行为的分子机制。同时,本文评述了现有动物模型在抑郁与肿瘤共病研究中的应用价值与发展瓶颈,强调建立更为精准的共病模型对于揭示共病机制和探索共病健康管理策略的重要性和紧迫性。通过本综述,旨在提高对抑郁与肿瘤共病的风险预测、临床干预和基础研究的关注,为开发抑郁与肿瘤共病模型提供理论依据与新的研究方向。

【关键词】 抑郁与肿瘤共病;共病动物模型;神经内分泌;肿瘤微环境

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 09-1393-10

Research progress on mechanisms and animal models of comorbid depression and tumors

REN Yakun, WANG Xinpei, YANG Xingjiu, LI Mengyuan, GAO Ran*

(State Key Laboratory of Respiratory Health and Multimorbidity, National Human Diseases Animal Model Resource Center, National Center of Technology Innovation for animal model, NHC Key Laboratory of Comparative Medicine, Institute of Laboratory Animal Science, CAMS & PUMC, Beijing 100021, China)

Corresponding author: GAO Ran. E-mail: gaoran@cnilas.org

【Abstract】 The comorbidity of depression and cancer represents a significant global public health challenge, severely impacting patients' quality of life and clinical outcomes. This systematic review considers the epidemiological characteristics, clinical implications, and major challenges in current research regarding comorbid depression and cancer, focusing on the role of depression in promoting tumor progression and suppressing immune function via the neuroendocrine-immune regulatory network. We discuss the dynamic changes and interaction mechanisms of depression-related neurotransmitters (such as serotonin and norepinephrine) and stress hormones (such as cortisol) within the tumor microenvironment. We also reveal the molecular mechanisms by which depression regulates malignant

【基金项目】 中国医学科学院创新工程(2023-I2M-2-001),全国重点实验室专项经费(2060204),中国医学科学院基本科研业务费(2023-PT180-01)。

Funded by Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2023-I2M-2-001), State Key Laboratory Special Fund (2060204), the Non-Profit Central Research Institute Fund of the Chinese Academy of Medical Sciences (2023-PT180-01).

【作者简介】 任亚坤,女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤共病及抑郁-肿瘤共病动物模型。Email:renyakun@cnilas.org

【通信作者】 高苒,女,研究员,博士,研究方向:肿瘤微环境与肿瘤动物模型。Email:gaoran@cnilas.org

biological behaviors such as tumor immune evasion, metastasis, and angiogenesis via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. This review also evaluates the application value and limitations of existing animal models for studying the mechanisms underlying the comorbidity of depression and cancer, emphasizing the importance and urgency of developing more precise comorbidity models to uncover the mechanisms and explore management strategies. This review aims to raise awareness of risk prediction, clinical interventions, and basic research on the comorbidity of depression and cancer, to provide a theoretical foundation and new research directions for developing depression-cancer comorbidity models.

【 Keywords 】 depression and tumor comorbidity; comorbid animal model; neuroendocrine; tumor microenvironment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁,一种常见的心理障碍,其主要临床表现包括显著而持久的情绪低落、兴趣减退、思维迟缓和躯体症状等,女性发病率高于男性,且在青少年和老年人中较为常见^[1]。最新的研究发现,抑郁作为一种心理疾病,不但对患者的心理健康有极大危害,还促进多种生理疾病的发生与发展,包括心血管疾病、慢性炎症和免疫功能障碍,其中抑郁与肿瘤共病对患者的生存质量、治疗效果及预后极具影响^[2-4]。抑郁与肿瘤共病具有双向调控的特征,一方面抑郁可以促进肿瘤的发生发展和转移,另一方面肿瘤也可能通过生物学、心理学和社会学等多因素影响患者的身心健康,本文将系统论述抑郁对肿瘤的作用。

抑郁对肿瘤患者的影响体现在心理、生理和生物学机制三个层面。在心理上,抑郁会降低患者的治疗依从性,影响治疗效果,进而加速疾病进展^[5];在生理上,抑郁会导致身体机能下降和免疫力减弱,增加肿瘤治疗难度和复发风险^[6];抑郁还通过慢性应激反应影响肿瘤相关生物学机制,如影响内分泌和免疫过程,促进肿瘤侵袭,抑制机体免疫监视,加重肿瘤发展和复发风险^[7]。同时,在临床诊断中,抑郁与更高的肿瘤发病率、肿瘤特异性死亡率以及较差的生存率有关^[8]。因此,探讨抑郁与肿瘤共病的机制及相互作用,已成为癌症研究和精神健康领域的重要课题。

动物模型是研究抑郁与肿瘤共病机制的关键工具。通过建立抑郁与肿瘤的共病动物模型,能够更好地模拟抑郁对肿瘤进展、免疫微环境以及肿瘤免疫逃逸机制等的影响。常用的模型主要是将抑郁模型与肿瘤模型相结合,构建出能够模拟抑郁与肿瘤共病的实验模型,这些模型为探

索抑郁对肿瘤生长及免疫反应的影响提供了宝贵的实验依据。

基于以上,本文将系统论述抑郁与肿瘤共病的流行病学特征、共病机制以及共病研究中动物模型的应用发展与挑战,以期未来的基础研究和临床治疗策略提供新的视角。

1 抑郁与肿瘤共病的流行病学特征

抑郁在肿瘤患者中具有较高的发病率,大量流行病学研究和临床数据表明,抑郁在肿瘤患者中的高发性已成为全球关注的健康问题,其发生与肿瘤的类型、治疗过程及患者的生活质量密切相关^[5,7-8]。在临床诊断中,抑郁也与更高的肿瘤发病率和较差的肿瘤生存率有关,特别是在肺癌、口腔癌、前列腺癌和皮肤癌等患者中^[7]。MARZILIANO 等^[9]调查了超过 10 000 名成年人,通过 Meta 分析发现那些报告有长期压力或抑郁状态的个体在随访期间患癌的风险略有增加。抑郁对肿瘤患者的预后也影响深远,常导致患者治疗依从性下降,患者因为情绪低落、兴趣降低或活力减少而不愿或无法坚持治疗计划,导致治疗效果不佳,加速疾病进展,并增加肿瘤的治疗难度和复发风险,从而加重了患者的身心负担,进而影响患者的生存质量和存活率^[10]。例如,在一项研究中,患抑郁的乳腺癌患者中仅 51% 接受化疗,而未患抑郁的患者中这一比例高达 92%^[11]。对于一线未经治疗的非小细胞肺癌患者,消极的心理状态会导致免疫治疗的效果显著降低^[6]。一般情况下,地区特征也会影响抑郁肿瘤共病的发生率,资源匮乏地区可能因医疗条件差、心理支持不足而增加共病的风险,低收入和中等收入国家肿瘤患者的抑郁和焦虑患病率普

遍高于高收入国家,与精神卫生资源短缺、社会支持系统薄弱等因素有关^[5,12]。

2 抑郁与肿瘤共病的机制

抑郁与肿瘤的共病机制是一个复杂的多系统交互过程,涉及神经内分泌、免疫调节和慢性炎症等多种途径。慢性应激作为抑郁的核心特征,通过激活交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)以及下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴,导致肾上腺素(epinephrine, E)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和糖皮质激素(glucocorticoid, GC)等激素水平的变化。这些激素不仅影响情绪和行为,还通过调节免疫细胞功能和肿瘤微环境,促进肿瘤的发生和发展^[13]。此外,神经递质如血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和 NE 等也在这一过程中发挥关键作用。本文将从血清素、糖皮质激素及儿茶酚胺类物质三个方面,系统阐述抑郁与肿瘤共病的潜在机制。

2.1 血清素

血清素,即 5-羟色胺,作为一种重要的神经递质,主要存在于动物(包括人类)的胃肠道、血小板和中枢神经系统中^[14]。它不仅参与情绪、睡眠、食欲和记忆等生理功能的调节,还与抑郁的发生密切相关。研究表明,抑郁患者脑内 5-HT 水平的变化与情绪调节有关,5-HT 系统的异常可能是抑郁的神经生物学基础^[15]。

近年来,越来越多的研究发现,5-HT 不仅在神经系统中发挥作用,还通过与其受体相互作用对免疫细胞的表型和功能具有重要调节作用,进而调节肿瘤的发生和发展^[16]。例如,5-HT 可以通过调节 T 细胞的活化、增殖和分化,促进树突状细胞的成熟,支持 B 细胞发育,增强自然杀伤细胞的细胞毒性,并诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,从而在肿瘤免疫微环境中发挥多重调控作用^[17]。

具体研究表明,WANG 等^[16]发现,5-HT 可以促进 CD8⁺ T 细胞的增殖,增加干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的释放,同时还增加 CD8⁺ T 细胞激活相关基因的表达,表明 5-HT 通过抑制 CD8⁺ T 细胞的功能促进肿瘤生长,揭示了 5-HT 在肿瘤免疫逃逸中的关键作用。不同肿瘤类型

中 5-HT 的作用机制也得到了广泛研究。例如,在结直肠癌小鼠模型中,5-HT 水平升高可激活淋巴细胞,导致促炎细胞因子释放,形成促炎症微环境,从而促进肿瘤发生^[18]。在乳腺癌中,慢性轻度应激通过增加肠道来源的 5-HT 水平,使循环 5-HT 水平升高,进而抑制成骨细胞分化并刺激破骨细胞分化,最终导致骨破坏并形成溶骨性病变,促进乳腺癌的骨转移^[19]。

作为各种精神疾病中关键的应激介质,5-HT 水平易受心理压力的影响。慢性应激诱导的淋巴瘤小鼠模型中,选择性 5-HT 再摄取抑制剂(如氟西汀、舍曲林)能够通过延长突触间隙中 5-HT 的作用时间,恢复抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤生长和扩散^[20]。然而,在卵巢癌中,慢性压力导致卵巢中 5-HT 水平显著降低,同时增强小鼠的肿瘤生长和腹膜转移^[21]。这些发现表明,压力引起的 5-HT 水平波动可能通过不同的机制影响肿瘤的发生和发展,其具体效应因肿瘤类型及微环境而异。

2.2 皮质酮(corticosterone, CORT)和皮质醇(cortisol, COR)

当个体经历慢性应激时,会导致 HPA 轴的持续激活,长期处于应激状态或抑郁情绪下,下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)增多,刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),进而促使肾上腺皮质分泌大量糖皮质激素^[22]。在人类中,这种激素主要是 COR,而啮齿类动物则为 CORT。正常生理浓度下,糖皮质激素促进能量代谢和维持正常生理活动,提高警惕性、记忆力等认知功能,过度慢性应激导致其水平升高则引起焦虑、抑郁等精神疾病^[23]。HPA 轴参与协调机体应激反应,应激诱导机体分泌糖皮质激素,激活其受体,通过负反馈终止应激反应。研究发现,部分抑郁患者存在 COR 水平升高伴随 HPA 轴过度活跃,导致负反馈调节失调^[24]。

GCs 能够抑制淋巴细胞的增殖,从而影响肿瘤微环境中的免疫细胞活性^[25]。精神压力诱导的 CORT 上调可导致肿瘤局部及全身的系统性免疫抑制,重编程浸润肿瘤的树突状细胞(dendritic cells, DCs)转录组,抑制肿瘤微环境中的 Th1/Tc1 应答,负调控外周血中 IFN- γ 、IL-15、IL-23 和

CXCL10 等多种重要细胞因子的表达^[26]。另一项研究测试了 COR 对乳腺癌 3D 球状体和免疫细胞共培养的影响,发现应激降低了肿瘤中 T 细胞浸润和 IFN- γ 水平^[27]。

2.3 NE 和 E

当机体受到应激刺激时,交感神经末梢释放 NE 水平升高,肾上腺髓质分泌 E 升高,这两种激素都属于儿茶酚胺类物质,作为主要的效应分子,通过 E 能信号影响肿瘤进程^[28]。

慢性应激引起的 E 能信号增强,能通过破坏细胞基因组稳定性,提高体细胞 DNA 突变率,增加细胞对环境致癌因素的敏感性,进而推动肿瘤的发生与发展^[29]。NE 和 E 的水平上调,激活肿瘤细胞的 β -AR,通过 β -AR 信号与肿瘤的发生发展有着密切联系^[30]。许多体外和体内研究证实, β -AR 及其激动剂促进多种类型肿瘤细胞的增殖,涉及多个分子机制。 β -AR 通过 cAMP/PKA 或者 cAMP/Epac 作用于下游的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-2, MMP)、核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、Ras 蛋白、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 等多种信号通路组分,影响肿瘤细胞增殖、肿瘤血管生成、癌细胞的迁移和侵袭和上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等生物学行为^[31-36]。在肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment, TME) 中,慢性应激通过 β 2-E 能受体信号通路诱导肿瘤细胞分泌大量的 IL-6, IL-6 通过激活 IL-6/STAT3 信号通路促进髓源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 分化,MDSCs 的增加促进乳腺癌肺转移^[37]。慢性应激也能通过 β -AR 信号传导促进 T 细胞代谢功能的障碍和耗竭,在 TME 中引发免疫抑制,进一步促进肿瘤的免疫逃逸^[38]。

2.4 抑郁与肿瘤共病的多系统联动机制

抑郁与肿瘤的共病机制是一个高度复杂的生物学过程,既涉及神经内分泌系统对激素的调控,也涵盖了免疫、代谢系统及肠道微生态之间的密切交互。当前研究多集中于抑郁通过调节

神经内分泌激活 HPA 轴、交感神经系统,进而引发免疫抑制与肿瘤进展。然而,研究表明,抑郁与肿瘤的共病并非由某一系统独立驱动,而是在神经、免疫、内分泌、代谢等多个系统之间的动态联动与功能失衡中共同发生的^[39]。因此,基于现有研究基础,进一步整合和阐明这些系统之间的交互作用,是全面理解共病机制的重要方向。

抑郁状态下,HPA 轴与交感神经系统长期活跃,应激激素持续升高,影响机体免疫应答,导致 T 细胞功能障碍、树突状细胞分化异常、自然杀伤细胞活性降低,从而为肿瘤免疫逃逸和进展提供条件^[26,40-41]。与此同时,代谢系统与免疫系统间的调节亦是不可忽视的重要机制,应激相关激素的变化会扰乱肿瘤细胞的代谢模式,促进肿瘤细胞的增殖和存活^[42]。例如,抑郁能够引起糖皮质激素升高,导致肿瘤细胞的脂质代谢例如胆固醇代谢异常,促进肿瘤的发生和进展^[43]。抑郁也通过升高机体 E 水平,激活 LDHA 介导的糖酵解,产生乳酸从而增强乳腺癌干性^[44]。

此外,肠道脑轴 (gut-brain axis) 近年来受到广泛关注,为解释抑郁如何通过远程机制影响肿瘤发展提供了新视角。抑郁可通过改变肠道菌群的组成和代谢功能,破坏菌群稳态,引发系统性炎症反应和免疫调节异常,促进肿瘤的发生和发展^[45]。最新研究表明,心理应激引起的肠道菌群失调会促进肿瘤的“干细胞样”表型形成,从而提高肿瘤的生长能力与耐药潜能^[44]。

抑郁与肿瘤共病的发生机制具有高度复杂性,并非单一通路所能涵盖,而应从系统生物学的角度出发,将神经、内分泌、免疫、代谢及肠道微生态系统纳入同一生理调控网络中加以整合,多种途径相互作用,影响免疫监视、肿瘤免疫逃逸以及肿瘤的发展。未来研究亟需从整体系统层面深入探索不同生理系统间的关键交汇节点,并建立动态的机制模型,以揭示共病的发生演变规律,为共病干预策略的优化和个体化治疗提供理论支持。

3 抑郁与肿瘤共病的动物模型

在抑郁与肿瘤共病研究中,动物模型发挥着关键作用,为揭示这一共病的复杂机制及探索治疗策略提供了重要的实验平台。通过建立合适

的动物模型,能够模拟人类抑郁与肿瘤共病的状态,全面深入了解其内在的生理和病理过程。目前,常用的动物模型类型主要包括小鼠和大鼠。

3.1 抑郁动物模型的建立
常用的抑郁造模方法主要包括应激模型、药物模型、手术模型等(如表 1 所示)。

表 1 抑郁症动物造模方法
Table 1 Animal modelling methods for depression

造模方法 Modelling methods	方法简介 Method overview	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
应激模型 Stress model	通过不同类型的应激刺激,诱发抑郁行为,如慢性不可预知轻度应激、慢性束缚应激、社交失败应激、母婴分离应激 Inducing depressive behaviour through different types of stress stimuli, such as chronic unpredictable mild stress, chronic restraint stress, social defeat stress, and maternal separation stress	1. 高模拟性;最接近人类抑郁发生的过程与表现 2. 刺激方式灵活多样 3. 高可靠性 1. High simulation: closest to the process and manifestations of human depression 2. Flexible and diverse stimulation methods 3. High reliability	1. 刺激较强,动物承受负担大 2. 需要长期反复的应激刺激 1. Strong stimulation, heavy burden on animals 2. Requires long-term repeated stress stimulation
药物模型 Drug model	通过药物诱导抑郁模型,如糖皮质激素、利血平、脂多糖等,模拟不同的病理机制 Simulate different pathological mechanisms through drug-induced depression models, such as glucocorticoids, reserpine, lipopolysaccharides, etc	1. 造模简单,周期短 2. 实验条件可控 3. 实验结果易于复制 1. Simple moulding and short cycle time 2. Controllable experimental conditions 3. Easy to replicate experimental results	1. 模拟病理机制单一 2. 药物副作用可能影响实验结果 3. 可能缺乏长期应激效应 1. Simulated pathological mechanisms are single 2. Drug side effects may affect experimental results 3. Long-term stress effects may be lacking
手术模型 Surgical model	通过手术引发生理应激反应,如慢性疼痛模型、嗅球切除模型 Inducing physiological stress responses through surgery, such as chronic pain models and olfactory bulbectomy models	1. 可模拟手术应激的影响 2. 适用于术后抑郁症的研究 1. Simulate the effects of surgical stress 2. Suitable for research on post-operative depression	1. 手术操作复杂 2. 术后恢复期较长 1. Surgical procedure is complex 2. Postoperative recovery period is relatively long

3.1.1 应激模型

应激是抑郁发生和发展的关键危险因素,常用的抑郁应激模型包括慢性不可预知轻度应激、慢性束缚应激、习得性无助应激、行为绝望应激、社会失败应激以及母婴分离应激等模型^[46]。慢性不可预知温和和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型刺激温和、可靠性强,并且与人类抑郁吻合程度高,能够有效模拟人类在长期暴露于各种低水平刺激下所引起的抑郁反应,被认为是目前最经典的抑郁动物模型^[46]。CUMS 模型通过长期、随机施加不同类型的温和应激刺激,如禁食禁水、黑暗、潮湿垫料、笼倾斜、行为束缚和摇筐等,模拟慢性、低水平应激源引发的抑郁状态^[47],这些应激刺激在实验过程中每天随机一种实施,从而保证应激的不可预知性。通常建议模型建立周期为 4 ~ 5 周,以确保其稳定性和可靠性^[48-49]。慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)模型制备简单、刺激性小,可以部分描述心理应激状态,通过将动物的四肢捆绑并固

定在木板上或自制束缚管内,限制其活动,使动物无法移动或翻身,每日进行 1 ~ 2 次束缚,每次持续 3 h^[50]。社交挫败(social defeat stress, SDS)模型可以在社会层面模拟抑郁发病机制,社交剥夺应激是焦虑和抑郁样行为出现的触发因素,会改变人和动物对压力的反应、社会行为、神经化学和内分泌系统功能,以及生理学和行为学的变化^[51]。应激模型的行为学评价方法宜采用糖水偏好实验、悬尾实验、旷场实验、强迫游泳实验等,这些测试能够直观评估动物的抑郁样行为^[52]。

3.1.2 药物模型

通过注射药物也能建立抑郁相关动物模型,糖皮质激素诱导模型、利血平诱导模型和脂多糖诱导模型是 3 种常见药物注射诱导抑郁模型,注射方式常用腹腔注射(intraperitoneal injections, IP),各自模拟了抑郁的不同病理机制。糖皮质激素诱导模型通过注射地塞米松等糖皮质激素类药物,模拟 HPA 的亢奋状态,导致体内糖皮质

激素高水平表达,引起动物抑郁。利血平诱导模型注射利血平溶液诱导急性抑郁小鼠模型,出现体温下降、快感缺失等症状,常用于筛选中药有效治疗成分和评价药物疗效^[53]。脂多糖诱导模型能够激活动物的免疫系统,产生神经炎症,导致抑郁样行为,如自主活动力降低、快感缺乏等。这些模型因其简单易行、造模周期短等优点而被广泛应用^[54]。

3.1.3 手术模型

手术诱导抑郁模型是研究手术应激与抑郁之间关系的重要工具。该模型通过手术引发生理应激反应,用于研究抑郁的发生机制。经典的手术诱导抑郁模型主要包括慢性疼痛模型和嗅球切除模型。慢性疼痛模型是通过结扎术等手术方式诱导应激反应,进一步观察抑郁状态的发生及其与生理应激之间的关联^[55]。ZHANG 等^[56]对坐骨神经的胫神经和腓总神经进行紧密结扎,成功建立了保留神经损伤(spared nerve injury, SNI)模型诱导的慢性周围神经病理性疼痛小鼠模型,是目前广泛使用的模型之一。嗅球切除模型(olfactory bulbectomy, OBX)是建立较早且广泛应用于抑郁研究的动物模型,利用手术切除动物的双侧嗅球,动物表现出神经内分泌和神经炎症的异常,包括血清 CORT 水平升高和单胺类递质水平降低,这些特征与抑郁的病理生理机制高度相似^[57]。手术诱导的抑郁模型不仅能够帮助揭示手术应激对神经内分泌和免疫系统的影响,还为开发针对术后抑郁的治疗策略提供了有力的实验平台。

3.2 抑郁与肿瘤共病动物模型的建立

抑郁与肿瘤的共病模型通常是以抑郁为基础给小鼠荷瘤建立共病模型。为了避免肿瘤移植对小鼠行为的影响,并在最大肿瘤直径达到伦理福利终点(2 cm)之前完成实验,先建立抑郁模型,再在此基础上建立肿瘤模型,即可构建抑郁与肿瘤共病动物模型^[58](如表 2 所示)。

3.2.1 皮下移植瘤共病模型

该模型通过将肿瘤细胞直接接种到已建立抑郁模型的动物皮下来建立肿瘤模型。注射后,肿瘤细胞在皮下增殖形成实体瘤,可以用来评估抑郁对肿瘤生长情况的影响及相关机制的研究。例如,YANG 等^[59]利用重复社交挫折模型诱导

小鼠精神应激,在评估小鼠的焦虑及抑郁表型后,建立小鼠皮下移植瘤(肺癌、肠癌及骨肉瘤)模型。

3.2.2 原位移植瘤共病模型

原位移植瘤动物模型是将肿瘤组织或肿瘤细胞按照其来源器官对应的解剖位置,移植到动物体内相应部位,使其在该部位生长形成肿瘤的一种动物模型^[60]。以乳腺癌为例,进行乳腺癌原位移植瘤的建模,肿瘤细胞经过处理后将植入抑郁模型动物的乳腺脂肪垫^[61]。这种模型更能模拟肿瘤在体内的自然生长环境和转移过程,与皮下注射不同,原位注射涉及手术操作,需要严格的无菌条件和精细的操作技术^[62-63]。

3.2.3 化学诱导瘤共病模型

该模型是利用腹腔注射、气管灌注与经口给药等手段,对实验动物施用特定的化学物质来诱导其体内产生病变,进而形成类似人类疾病的病理状态,并且这些病变往往是随着时间进展自然发生发展的,并非通过外部强制手段即刻造成,所以称为化学诱导自发模型^[64]。这些化学物质可以作用于小鼠的细胞、组织或特定的代谢通路等,干扰正常的生理过程,引发疾病相关的改变。例如,使用致癌物诱导的原发肺癌及肠癌模型结合小鼠社交挫败建立共病模型,来探究压力影响肿瘤进展的相关机制^[26],也有利用自发性乳腺癌结合慢性压力小鼠模型探讨慢性压力和抑郁状态如何通过改变免疫反应影响肿瘤的生长和转移^[65]。

抑郁与肿瘤共病是涉及复杂的生物学过程,其机制尚未完全阐明。动物模型在这一领域的研究中扮演了至关重要的角色,尤其是在免疫变化、微环境重塑等方面^[66]。在药物筛选和治疗策略的开发中,动物模型同样发挥了重要作用,能够帮助筛选既能改善抑郁状又能肿瘤治疗效果的药物,从而改善共病患者的生存质量^[67]。然而,当前的抑郁与肿瘤共病模型仍面临物种差异和模型局限等挑战,特别是在临床转化中^[68-69],现有的动物模型虽能提供疾病机制的重要线索,但多数无法完整模拟人类疾病的复杂性,特别是在抑郁与肿瘤共病中的长期演变、免疫逃逸等差异,使得这些模型在肿瘤进展和治疗反应的模拟上具有局限性^[70-72]。

表 2 抑郁症与肿瘤共病模型
Table 2 Depression and tumour co-morbidity models

造模方法 Moulding methods	方法简介 Method overview	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
皮下移植瘤共病模型 Subcutaneous tumour co-morbidity model	将肿瘤细胞接种抑郁动物皮下,形成皮下实体瘤,研究抑郁对肿瘤生长的影响 Subcutaneous solid tumors were established by inoculating tumor cells into depressed animals, and the effect of depression on tumor growth was investigated	1. 操作简单,易于实现 2. 可直接动态观测肿瘤生长进展 1. Simple operation and easy implementation 2. Direct dynamic observation of tumour growth and progression	肿瘤形成时间较短,不适合长时间观察实验 Tumour formation time is relatively short, making it unsuitable for long-term observation experiments
原位移植瘤共病模型 In situ transplant tumour co-morbidity model	将肿瘤细胞原位接种至抑郁动物体内,模拟肿瘤在体内自然生长过程 In situ inoculation of tumour cells into depressed animals to simulate the natural growth process of tumours <i>in vivo</i>	1. 更接近肿瘤自然生长和转移 2. 提供更为真实的肿瘤微环境 1. Closer to the natural growth and metastasis of tumours 2. Provides a more realistic tumour microenvironment	1. 实验环境要求严格,手术操作较为复杂 2. 实验周期较长 1. Experimental environment has strict requirements, and the surgical procedure is relatively complex 2. Experimental cycle is relatively long
化学诱导瘤共病模型 Chemically induced tumour co-morbidity model	在抑郁模型上注射致癌物质诱导肿瘤发生 Inducing tumour formation by injecting carcinogenic substances into a depression model	模拟肿瘤自发性发展,接近自然病理过程 Simulates spontaneous tumour development, approximating the natural pathological process	1. 存在进展缓慢的情况 2. 可能引入不相关的病理变化,影响结果的特异性 1. Slow progress may occur 2. Irrelevant pathological changes may be introduced, affecting the specificity of the results

4 前景展望

抑郁与肿瘤的共病关系在医学领域越来越受到重视,研究表明抑郁可作为晚期肿瘤患者生存率的独立预测因子,而早期干预可提高患者的生存率^[73]。肿瘤患者的抑郁状态与个人、社会及病情等多种因素有关,并且抑郁可能通过免疫抑制加速肿瘤的进展和转移^[74]。

抑郁与肿瘤共病在分子水平的研究中还面临许多局限性和挑战。肿瘤微环境的异质性是研究的一大难点,TME 包含多种细胞类型、细胞外基质和信号分子,其复杂相互作用使机制研究变得困难。同时,目前还缺乏精确的生物标志物来预测和监测疾病进展,限制了治疗效果的有效监控。此外,研究不仅需要关注共病的生物学机制,还应考虑心理社会因素与生物学因素的交互作用,这些因素共同影响疾病的发生、发展及治疗反应。

5 结语

本文主要总结并阐述了抑郁对肿瘤的发生和发展的相关影响和机制以及相关动物模型的建立。未来研究需进一步揭示两者相互作用的

复杂机制,完善动物模型以模拟人类共病状态,并通过跨学科合作探索深层机制。这将推动早期诊断、治疗干预和预防策略的发展,改善患者生活质量,减轻社会负担。

参 考 文 献 (References)

[1] SIMON G E, MOISE N, MOHR D C. Management of depression in adults: a review [J]. JAMA, 2024, 332(2): 141–152.

[2] 金墨君, 李岩洁, 吴莹, 等. 抑郁症共病心血管疾病中肠道微生物代谢产物致病机制研究进展 [J]. 浙江医学, 2024, 46(21): 2320–2325.

JIN M J, LI Y J, WU Y, et al. Depression co-morbidities cardiovascular disease in the gut research on the pathogenic mechanism of microbial metabolites progress [J]. Zhejiang Med J, 2024, 46(21): 2320–2325.

[3] CHAN K L, POLLER W C, SWIRSKI F K, et al. Central regulation of stress-evoked peripheral immune responses [J]. Nat Rev Neurosci, 2023, 24(10): 591–604.

[4] WALTHER A, MACKENS-KIANI A, EDER J, et al. Depressive disorders are associated with increased peripheral blood cell deformability: a cross-sectional case-control study (mood-morph) [J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 150.

[5] GETIE A, AYALNEH M, BIMEREW M. Global prevalence and determinant factors of pain, depression, and anxiety among cancer patients: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses [J]. BMC Psychiatry, 2025, 25

- (1): 156.
- [6] ZENG Y, HU C H, LI Y Z, et al. Association between pretreatment emotional distress and immune checkpoint inhibitor response in non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2024, 30(6): 1680–1688.
- [7] WANG Y H, LI J Q, SHI J F, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1487–1499.
- [8] WAIKER J, MULICK A, MAGILL N, et al. Major depression and survival in people with cancer [J]. *Psychosom Med*, 2021, 83(5): 410–416.
- [9] MARZILIANO A, TUMAN M, MOYER A. The relationship between post-traumatic stress and post-traumatic growth in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychooncology*, 2020, 29(4): 604–616.
- [10] NIEDZWIEDZ C L, KNIFTON L, ROBB K A, et al. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 943.
- [11] COLLEONI M, MANDALA M, PERUZZOTTI G, et al. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs [J]. *Lancet*, 2000, 356(9238): 1326–1327.
- [12] 汪丽琴, 张蕴玉, 宋志刚. 恶性血液病患者抑郁情绪及与心理弹性、社会支持的关系 [J]. *国际精神病学杂志*, 2024, 51(2): 539–541.
- WANG L Q, ZHANG Y Y, SONG Z G. Current status of depression in patients with hematological diseases and its relationship with psychological resilience and social support [J]. *J Int Psychiatry*, 2024, 51(2): 539–541.
- [13] CUPAIOLI F A, ZUCCA F A, CAPORALE C, et al. The neurobiology of human aggressive behavior: neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 106: 110059.
- [14] BAKSHI A, TADI P. *Biochemistry, serotonin* [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- [15] CHAGRAOUI A, THIBAUT F, DE DEURWAERDÈRE P. 5-HT₆ receptors: contemporary views on their neurobiological and pharmacological relevance in neuropsychiatric disorders [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2025, 27(1): 112–128.
- [16] WANG X, FU S Q, YUAN X, et al. A GAPDH serotonylation system couples CD8⁺ T cell glycolytic metabolism to antitumor immunity [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(4): 760–775.
- [17] CHEN L, HUANG S, WU X, et al. Serotonin signalling in cancer: emerging mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(7): e1750.
- [18] CHAN Y L, LAI W C, CHEN J S, et al. TIAM2S mediates serotonin homeostasis and provokes a pro-inflammatory immune microenvironment permissive for colorectal tumorigenesis [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1844.
- [19] ZONG J C, WANG X, ZHOU X, et al. Gut-derived serotonin induced by depression promotes breast cancer bone metastasis through the RUNX2/PTHrP/RANKL pathway in mice [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 739–748.
- [20] DI ROSSO M E, STERLE H A, CREMASCHI G A, et al. Beneficial effect of fluoxetine and sertraline on chronic stress-induced tumor growth and cell dissemination in a mouse model of lymphoma: crucial role of antitumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1341.
- [21] QIN X, LI J, WANG S, et al. Serotonin/HTR1E signaling blocks chronic stress-promoted progression of ovarian cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 6950–6965.
- [22] BUSSMANN H, BREMER S, HERNIER A M, et al. St. John's wort extract ze 117 and escitalopram alter plasma and hippocampal lipidome in a rat model of chronic-stress-induced depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12667.
- [23] LEE E H, PARK J Y, KWON H J, et al. Repeated exposure with short-term behavioral stress resolves pre-existing stress-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6682.
- [24] RABL U, BARTOVA L, SEZEN P, et al. HPA axis in psychotic and non-psychotic major depression: cortisol plasma levels and hippocampal volume [J]. *J Affect Disord*, 2025, 377: 14–22.
- [25] TIAN W, LIU Y, CAO C, et al. Chronic stress: impacts on tumor microenvironment and implications for anti-cancer treatments [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 777018.
- [26] YANG H, XIA L, CHEN J, et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity [J]. *Nat Med*, 2019, 25(9): 1428–1441.
- [27] AL-HITY G, YANG F, CAMPILLO-FUNOLLET E, et al. An integrated framework for quantifying immune-tumour interactions in a 3D co-culture model [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 781.
- [28] GLOBIG A M, ZHAO S, ROGINSKY J, et al. The β_1 -adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion [J]. *Nature*, 2023, 622(7982): 383–392.
- [29] 沈世雄, 丁萌萌, 韩佳轩, 等. 肾上腺素受体在肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(23): 4522–4530.
- SHEN S X, DING M M, HAN J X, et al. Advances in research on adrenergic receptors in cancer [J]. *J Mod Oncol*, 2024, 32(23): 4522–4530.
- [30] SANTOS-SOUSA A L, KAYAHARA G M, BASTOS D B, et al. Expression of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in oral squamous cell carcinoma and their association with psychological and clinical factors [J]. *Arch Oral Biol*, 2024, 162: 105939.

- [31] CHENG Y, GAO X H, LI X J, et al. Depression promotes prostate cancer invasion and metastasis via a sympathetic-cAMP-FAK signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (22): 2953–2966.
- [32] HE J J, ZHANG W H, LIU S L, et al. Activation of β -adrenergic receptor promotes cellular proliferation in human glioblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3846–3852.
- [33] LIU J, DENG G H, ZHANG J, et al. The effect of chronic stress on anti-angiogenesis of sunitinib in colorectal cancer models [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 52: 130–142.
- [34] DE GIORGI V, GEPPETTI P, LUPI C, et al. The role of β -blockers in melanoma [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(1): 17–26.
- [35] VENNIYOOR A. Beta-blockers in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer*, 2016, 122(1): 161.
- [36] BRAADLAND P R, RAMBERG H, GRYTIL H H, et al. β -adrenergic receptor signaling in prostate cancer [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 375.
- [37] AN J, FENG L, REN J, et al. Chronic stress promotes breast carcinoma metastasis by accumulating myeloid-derived suppressor cells through activating β -adrenergic signaling [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 2004659.
- [38] QIAO G, CHEN M, MOHAMMADPOUR H, et al. Chronic adrenergic stress contributes to metabolic dysfunction and an exhausted phenotype in T cells in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(6): 651–664.
- [39] DONG J, DU J, LIU R, et al. Depressive disorder affects time and hormonal changes promoting tumour deterioration development [J]. *Immunology*, 2025, 175(4): 403–418.
- [40] LI B, ELSTEN-BROWN J, LI M, et al. Serotonin transporter inhibits antitumor immunity through regulating the intratumoral serotonin axis [J]. *Cell*, 2025, 188 (14): 3823–3842.
- [41] SHAVER K A, CROOM-PEREZ T J, COPIK A J. Natural killer cells: the linchpin for successful cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679117.
- [42] WU L, LIU J, GENG Y, et al. Single-cell transcriptomic atlas reveals immune and metabolism perturbation of depression in the pathogenesis of breast cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(11): 1311–1315.
- [43] WANG T, WANG X, WANG K, et al. Chronic stress-induced cholesterol metabolism abnormalities promote ESCC tumorigenesis and predict neoadjuvant therapy response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(5): e2415042122.
- [44] CUI B, LUO H, HE B, et al. Gut dysbiosis conveys psychological stress to activate LRP5/ β -catenin pathway promoting cancer stemness [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 79.
- [45] SHAO S, JIA R, ZHAO L, et al. Xiao-Chai-Hu-Tang ameliorates tumor growth in cancer comorbid depressive symptoms via modulating gut microbiota-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153606.
- [46] BECKER M, PINHASOV A, ORNOY A. Animal models of depression: what can they teach us about the human disease? [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(1): 123.
- [47] 吕翔, 李海锐, 邢璨, 等. 慢性不可预测应激小鼠抑郁症模型的建立与行为学评价 [J]. *湖北工程学院学报*, 2024, 44(6): 23–26.
- LYU X, LI H R, XING C, et al. Establishment and behavioural evaluation of a chronic unpredictable stress mouse model of depression [J]. *J Hubei Eng Univ*, 2024, 44(6): 23–26.
- [48] DAI W, FENG K, SUN X, et al. Natural products for the treatment of stress-induced depression: pharmacology, mechanism and traditional use [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114692.
- [49] 李杉杉, 刘新民, 王琼. 基于文献数据库的慢性不可预见性温和应激诱发抑郁症动物模型研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 77–83.
- LI S S, LIU X M, WANG Q. Research on animal model of depression induced by chronic unpredictable mild stress based on literature database [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(4): 77–83.
- [50] SCOTT K, PHAN T T, BOUKELMOUNE N, et al. Chronic restraint stress impairs voluntary wheel running but has no effect on food-motivated behavior in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 107: 319–329.
- [51] MUMTAZ F, KHAN M I, ZUBAIR M, et al. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—a comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1205–1222.
- [52] SHARMA S, CHAWLA S, KUMAR P, et al. The chronic unpredictable mild stress (CUMS) paradigm: bridging the gap in depression research from bench to bedside [J]. *Brain Res*, 2024, 1843: 149123.
- [53] 肖柯心, 张小飞, 李悦宁, 等. 桑玉膏对利血平诱导急性抑郁小鼠的作用及机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(11): 1559–1565.
- XIAO K X, ZHANG X F, LI Y N, et al. Effects and mechanisms of sangyu soft extract on reserpine-induced acute depression in mice [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2023, 34(11): 1559–1565.
- [54] 常海霞, 崔林雨, 李云峰, 等. 盐酸哌啶酮对脂多糖诱导小鼠抑郁样和焦虑样行为的改善作用及对 BV2 细胞抗炎作用相关机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(10): 725–732.
- CHANG H X, CUI L Y, LI Y F, et al. Hypidone hydrochloride attenuates depression-and anxiety-like behaviors induced by lipopolysaccharide in mice and its anti-

- inflammation effect on BV2 cells [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2023, 37(10): 725–732.
- [55] 国笑, 王瑜, 李少源, 等. 抑郁与慢性疼痛共病动物模型的研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(4): 689–695.
- GUO X, WANG Y, LI S Y, et al. Research progress of animal models of depression-chronic pain comorbidity [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2019, 21(4): 689–695.
- [56] ZHANG L, JI M, SUN Y, et al. VTA dopaminergic neurons involved in chronic spared nerve injury pain-induced depressive-like behavior [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 222: 111261.
- [57] 周云丰, 陶雪, 王丽莎, 等. 嗅球切除动物模型的特点和应用研究进展 [J]. *药学报*, 2019, 54(7): 1157–1165.
- ZHOU Y F, TAO X, WANG L S, et al. Progress in characteristics and application of olfactory bulbectomy animal model [J]. *Acta Pharm Sin*, 2019, 54(7): 1157–1165.
- [58] YU S, GAN C, LI W, et al. Depression decreases immunity and PD-L1 inhibitor efficacy via the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in triple-negative breast cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(2): 167581.
- [59] YANG H, XIA L, CHEN J, et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity [J]. *Nat Med*, 2019, 25(9): 1428–1441.
- [60] FINOTTI M, ROMANO M, GROSSI U, et al. Innovations in liver preservation techniques for transplants from donors after circulatory death: a special focus on transplant oncology [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(18): 5371.
- [61] 李淑敏, 李东芳, 陈博威, 等. 不良情绪对小鼠乳腺癌移植瘤成瘤及其免疫功能的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(5): 12–15.
- LI S M, LI D F, CHEN B W, et al. Effect of liver qi stagnation on tumor formation and immune function of breast cancer xenografts in mice [J]. *J Hunan Norm Univ (Med Sci)*, 2021, 18(5): 12–15.
- [62] CHEN W, SHI K, MO D, et al. Development of orthotopic mouse models for mid-low rectal cancer [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(6): 1772–1781.
- [63] KOCATÜRK B, VERSTEEG H H. Orthotopic injection of breast cancer cells into the mammary fat pad of mice to study tumor growth [J]. *J Vis Exp*, 2015, 96: e51967.
- [64] 江海媚, 施传坚, 吴先林, 等. 中医肿瘤实验动物模型研究现状与展望 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2024, 6(6): 89–94.
- JIANG H M, SHI C J, WU X L, et al. Research status and prospect of experimental animal model of tumor in traditional Chinese medicine [J]. *J Oncol Chin Med*, 2024, 6(6): 89–94.
- [65] DAWES R P, BURKE K A, BYUN D K, et al. Chronic stress exposure suppresses mammary tumor growth and reduces circulating exosome TGF- β content via β -adrenergic receptor signaling in MMTV-PyMT mice [J]. *Breast Cancer*, 2020, 14: 1178223420931511.
- [66] BORTOLATO B, HYPHANTIS T N, VALPIONE S, et al. Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 52: 58–70.
- [67] LEE S, WEISS T, BÜHLER M, et al. High-throughput identification of repurposable neuroactive drugs with potent anti-glioblastoma activity [J]. *Nat Med*, 2024, 30(11): 3196–3208.
- [68] MARTIGNONI M, GROOTHUIS G M M, DE KANTER R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(6): 875–894.
- [69] BJORNSSON-HOOPER Z B, FRAGIADAKIS G K, SPITZER M H, et al. A comprehensive atlas of immunological differences between humans, mice, and non-human primates [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867015.
- [70] GURURAJAN A, REIF A, CRYAN J F, et al. The future of rodent models in depression research [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(11): 686–701.
- [71] PROIETTO M, CRIPPA M, DAMIANI C, et al. Tumor heterogeneity: preclinical models, emerging technologies, and future applications [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1164535.
- [72] CHUPRIN J, BUETTNER H, SEEDHOM M O, et al. Humanized mouse models for immuno-oncology research [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 192–206.
- [73] NAKHLBAND A, FARAHZADI R, SAEEDI N, et al. Bidirectional relations between anxiety, depression, and cancer: a review [J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(2): 118–130.
- [74] OTTO-MEYER S, LUMIBAO J, KIM E, et al. The interplay among psychological distress, the immune system, and brain tumor patient outcomes [J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2019, 28: 44–50.

[收稿日期] 2025-05-14